

Aus dem Institut für Klinische Strahlenheilkunde
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Direktor: Professor Dr. L. Diethelm)

**ARTERIOGRAPHIE UND VENOGRAPHIE DES MYELOSARKOMS
T 58 DER RATTE BEI INTRAMUSKULÄRER IMPLANTATION**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
der Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
HANS JÜRGEN KLAAS
aus Vallendar

Mainz 1974

Aus dem Institut für Klinische Strahlenheilkunde
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Direktor: Professor Dr. L. Diethelm)

ARTERIOGRAPHIE UND VENOGRAPHIE DES MYELOSARKOMS
T 58 DER RATTE BEI INTRAMUSKULÄRER IMPLANTATION

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
HANS JÜRGEN KLAAS
aus Vallendar

Mainz 1974



Dekan: Professor Dr. R. Wolf
Referent: Professor Dr. L. V. Habighorst
Korreferent: Professor Dr. L. Diethelm

Tag der mündlichen Prüfung 12. Juni 1974

Inhaltsverzeichnis

I.	Einleitung	S.	4
II.	Material und Methode	S.	6
III.	Ergebnisse	S.	8
	A. Makroangiographie	S.	8
	1. Gefäßdislokation	S.	8
	2. Gefäßstenosen und Gefäßverschlüsse	S.	9
	3. Gefäßdilatation	S.	10
	4. Kaliberschwankung	S.	11
	5. Prätumore Arterien-schlängelung	S.	11
	Postumore Venen-schlängelung		
	6. Gefäßstreckung	S.	13
	7. Gefäßvermehrung	S.	14
	Vermehrte intratumorale Vaskularisation		
	Intratumorale Gefäß-schlängelungen		
	8. Arteriovenöse Shunts	S.	18
	Vorzeitige Venenfüllung		
	Kaliberstarke Venen		
	9. Atypische Gefäßendigungen	S.	19
	10. Vaskuläre Seen	S.	21
	Kontrastmittelaustritte		
	B. Mikroangiographie	S.	29
IV.	Diskussion	S.	36
V.	Zusammenfassung	S.	43
VI.	Literatur	S.	44

I. Einleitung

Im Rahmen tierexperimenteller Untersuchungen zur Tumorvaskularisation wird von DOETSCH (4) eine Studie zur Gefäßversorgung des Myelosarkoms T 58 bei subkutaner Implantation im Inguinalbereich vorgelegt. Es ergibt sich hierbei ein von Entwicklungsstadien des Tumors abhängiges Gefäßbild mit charakteristischem peripherem Versorgungstyp und unterschiedlicher Beteiligung von Arterien und Venen. Die bisher im Schrifttum mitgeteilten Untersuchungen haben an Hand verschiedener Tumoren bei unterschiedlichen Spezies zahlreiche Befunde zur Entwicklung der Tumorgefäße mitgeteilt (RIBBERT (22) 1904, GOLDMANN (5) 1907, KREYBERG (12) 1923, LEWIS (13) 1927, HASEGAWA (7) 1934, IDE, BAKER und WARREN (8) 1939, BILLING und LINDGREN (2) 1944, ALGIRE und CHALKLEY (1) 1945, LINDGREN (14) 1945, DOS SANTOS (24, 25) 1948 und 1950, PAPE und SEYß (21) 1951, WILLIAMS (36) 1951, SCHOLZ (29) 1953, OTTO (20) 1954, VOGLER und DEU (34) 1955, MERWIN und ALGIRE (19) 1956, TIWISINA (30, 31) 1957, MARGULIS und MURPHY (16) 1958, SCHOBINGER (27) 1958, SCHOBINGER, RU KAN LIN und MOSS (28) 1958, WATERS und GREEN (35) 1959, SCHEID (26) 1960, MARGULIS, CARLSSON und Mc ALISTER (15) 1961, URBACH (32) 1963, v. KEISER und Mitarbeiter (10, 11) 1965, WITTE und GOLDENBERG (37, 38) 1965 und 1966, MAURER und Mitarbeiter (17, 18) 1966, VOGLER (33) 1966); hierbei war auch auf Unterschiede in der Vaskularisation bei verschiedenartigen Tumoren aufmerksam gemacht worden (LEWIS (13) 1927, MARGULIS, CARLSSON und Mc ALISTER (15) 1961). Der mögliche Einfluß eines unterschiedlichen Tumorbettes blieb jedoch unberücksichtigt.

Zur Frage der Auswirkung vom Implantationsort auf das Gefäßbild

wurde gleichzeitig mit den Untersuchungen von DOETSCH (4) unter gleicher Versuchsanordnung eine Reihe angesetzt, bei der das Myelosarkom T 58 der Ratte intramuskulär in einen Oberschenkel implantiert wurde.

Folgende Fragestellungen sollten geklärt werden:

1. Zu welchem Zeitpunkt der Tumorentwicklung treten bei intramuskulärer Tumorimplantation die angiographischen Tumorsymptome auf?
2. Bestehen auch bei intramuskulärer Implantation Unterschiede in der Beteiligung von Arterien und Venen?
3. Liegen Unterschiede im Gefäßbild bei subkutaner und intramuskulärer Tumorimplantation vor?

II. Material und Methode

Die Untersuchungen wurden durchgeführt an 65 erwachsenen, 180 bis 200 gr schweren männlichen und weiblichen Albinoratten eines einheitlichen Inzuchtstammes (Sprague-Dawley NIH/Han). Die Ratten wurden in Gruppen von 10 bis 15 Tieren in einem Stall gehalten und mit Preßfutter und Wasser ad libitum gefüttert.

Als Tumor wurde das Myelosarkom T 58 von OBERLING und GUERIN transplantiert. Es wird seit 1965 im Institut für Klinische Strahlenkunde, Mainz, durch fortgesetzte Transplantation gehalten. Das Tumormaterial wurde etwa 20 Tage nach Implantation bei Tumormößen von 3 bis 5 cm Durchmesser entnommen, die zentrale Nekrose entfernt, als vital angesprochenes Tumorgewebe zerkleinert und mit physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt. 0,4 ml der Tumorsuspension wurde den vorgesehenen Tieren intramuskulär in den rechten Oberschenkel implantiert. Auf diese Weise wurde der Tumor eines Tumorträgers auf etwa 10 bis 15 Tiere übertragen.

Zur fortlaufenden Beobachtung der Tumorgefäßentwicklung wurden am 3., 5., 8., 11., 15., 17., 19., 21., 23., 24. und 25. Tag nach Tumorimplantation Vasographien angefertigt. Zur Gefäßdarstellung wurden die Tiere etwa 5 bis 10 Minuten vor Abtöten in Chloroform durch subkutane Injektion von 0,5 ml Liquemin^R unter die Bauchhaut heparinisiert. Bei den abgetöteten Tieren wurde der Thorax eröffnet und durch den rechten Vorhof in die Vena cava inferior eine mit Wasser gefüllte und somit luftleere Knopfkanüle zur Venographie eingeführt. Zur Arteriographie wurde bei anderen Tieren durch den linken Ventrikel eine Knopfkanüle in die Aorta gelegt. Kopf und obere Extremitäten wurden abgetrennt, nach Einbinden der Knopfkanülen erfolgte die Kontrastfüllung mit konstantem Druck aus einer Infusionsflasche.

Als Kontrastmittel wurde Mikropaque^R verwendet, eine handelsübliche Bariumsulfataufschwemmung, die zu gleichen Teilen mit Leitungswasser verdünnt war. Nach vollständiger Füllung wurden Aufnahmen in mehreren Ebenen angefertigt. Als Filmmaterial wurde ein feinszeichnender, folienloser Mammographiefilm (Definix-Kodak) verwendet. Die Filme wurden unter Weichstrahlbedingungen (40 KV) belichtet. Von einzelnen Tieren wurden zusätzlich Aufnahmen der isolierten Tumoren angefertigt.

Zur Mikroangiographie erfolgte die Präparation der Tiere in gleicher Weise. Als Kontrastmittel wurde Mikropaque^R verwendet, das mit 95 Teilen Wasser verdünnt wurde. Diese Aufschwemmung wurde 6 Stunden zum Absetzen der größeren Teilchen stehengelassen, beim Einfüllen des Kontrastmittels wurden Tierkörper und Kontrastflüssigkeit im Wasserbad auf der konstanten Temperatur von 37 Grad Celsius gehalten. Die Füllung erfolgte 1 Stunde lang unter konstantem Druck von 80 mm Hg. Abschließend wurden die Tumoren herauspräpariert und in 5 %iger Formalinlösung fixiert.

Von den so fixierten Tumoren wurden Schnitte für die Mikroangiographie mit einer Schichtdicke von 240 Mikrometern mit dem Gefriermikrotom angefertigt. Korrespondierende Schnitte mit einer Schichtdicke von 20 Mikrometern wurden mittels Paraffineinbettung zur histologischen Untersuchung hergestellt. Die histologischen Untersuchungen erfolgten mit Hämatoxylin-Eosin-Färbung. Die mikroangiographischen Aufnahmen wurden als Durchsicht-Mikroradiographie mit Micro 60 (C. H. F. Müller) angefertigt. Als Filmmaterial wurden direkt mikroskopierbare Röntgenplatten verwendet (Gevaert Scientia E 56 NUC, etwa 500 Linien/mm), Exposition etwa 5 bis 10 Minuten bei 20 KV mit 8 mA, Fokus-Film-Abstand 25 cm, Entwicklung etwa 8 Minuten in Refinol (Agfa Gevaert). Die mikroangiographischen Untersuchungen wurden am 3., 6., 10., 14. und 18. Tag nach Tumorimplantation vorgenommen.

III. Ergebnisse

A. Makroangiographie

Die aus der intravitalen Tumorangiographie bekannten Einzelsymptome, wie sie z.B. von DIETHELM und Mitarbeitern (3) 1969 aufgeführt wurden, sind als morphologische Veränderungen im statischen Bild der postmortalen Angiographie zu erfassen. Die einzelnen Gefäßveränderungen, die in prätumorable, intratumorable und posttumorable aufgegliedert werden können, wurden in den verschiedenen Entwicklungsstadien des Transplantationstumors überprüft. Funktionelle Befunde der Tumordurchblutung, wie sie mit der intravitalen Serienangiographie erfaßt werden können, entgehen einer postmortalen Gefäßfüllung.

1. Gefäßdislokation

Verlagerungen größerer Arterien- und Venenstämme, meist mit bogig abgedrängtem Verlauf, treten nur in direkter Nachbarschaft des Tumors auf. Sie sind von der Größe und Ausdehnung des Tumors abhängig. Bei intramuskulärer Tumorumplantation, die in die Nähe der großen Gefäßstämme des Oberschenkels erfolgte, waren Dislokationen der Arterien und Venen häufig zu beobachten (siehe Tabelle 1 und 2).

Tabelle 1

Arteriographie

Tag nach Tumorumplantation	3	5	8	11	15	17	19	21	23	24	25
Tierzahl	4	4	4	4	2	2	3	2	2	2	2
Symptom- häufigkeit	1	2	3	3	2	0	0	2	2	1	1

Tabelle 2

Venographie

Tag nach Tumorimplantation	3	5	8	11	15	17	19	21	23	24	25
Tierzahl	4	4	4	4	2	2	1	2	2	2	2
Symptom-häufigkeit	2	2	3	3	2	2	1	2	2	2	2

Bereits in frühen Entwicklungsstadien bis zum 5. Tag zeigen sich im Venogramm (siehe Abb. 3 und 4) bei der Hälfte der untersuchten Tiere, vom 8. Tag an bei fast allen Tieren Verlagerungen der großen Venen durch den expansiv in der Oberschenkelmuskulatur wachsenden Tumor. Im Arteriogramm ist dieses Symptom etwas weniger konstant und konnte während des ganzen Untersuchungszeitraumes bei etwa der Hälfte der Tiere dargestellt werden.

2. Gefäßstenosen und Gefäßverschlüsse

Bei 30 Tieren mit Tumoren aller Größen waren im Arteriogramm keine Arterienverschlüsse oder tumorbedingte Arterienstenosen nachzuweisen. Nur bei einem Tier konnte am 24. Tag ein arterieller Verschuß im Tumorbereich beobachtet werden.

Venenverschlüsse und -stenosen stellten sich dagegen bei mehreren Tieren dar. Der früheste Zeitpunkt der Beobachtung war der 8. Tag nach Tumorimplantation (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3

Venographie

Tag nach Tumorimplantation	3	5	8	11	15	17	19	21	23	24	25
Tierzahl	4	4	4	4	2	2	1	2	2	2	2
Symptom-häufigkeit	a) Stenose										
	0	0	3	2	0	1	0	0	1	0	0
	b) Verschuß										
	0	0	2	1	1	1	1	0	0	1	1

Auf Grund des Gefäßbildes kann nicht entschieden werden, ob Stenosen oder Verschlüsse durch Kompression, Tumoreinbruch oder Thrombose in der Umgebung des Tumors hervorgerufen werden. Offenbar treten diese beiden Symptome an Venen ungleich häufiger als an den ausgesprochen selten beteiligten Arterien auf.

3. Gefäßdilatation

Gefäß Erweiterungen von Arterien sind Ausdruck einer verstärkten Blutzufuhr; bei Venen weisen sie auf einen verstärkten oder behinderten Blutabfluß hin. Gefäßdilatationen zeigten sich bei den Venographien häufiger und deutlich stärker ausgeprägt; bei intramuskulärer Tumorumplantation findet sich dieses Symptom bereits vom 3. Tag an mit großer Regelmäßigkeit. An den Arterien lassen sich Erweiterungen ebenfalls nachweisen, jedoch weniger konstant und graduell schwächer. (Siehe Tabelle 4 und 5 und Abb. 3, 4 und 8).

Tabelle 4

Arteriographie

Tag nach Tumorumplantation	3	5	8	11	15	17	19	21	23	24	25
Tierzahl	4	4	4	4	2	2	3	2	2	2	2
Symptom-häufigkeit	1	0	3	1	0	2	3	1	2	2	1

Tabelle 5

Venographie

Tag nach Tumorumplantation	3	5	8	11	15	17	19	21	23	24	25
Tierzahl	4	4	4	4	2	2	1	2	2	2	2
Symptom-häufigkeit	3	4	4	4	2	2	1	2	2	2	2

4. Kaliberschwankung

Zwischen dem 5. und 17. Tag nach intramuskulärer Tumor-implantation waren Lumenschwankungen an größeren und mittleren Venen häufig zu erkennen (siehe Tabelle 7). Im Arteriogramm waren dagegen Kaliberschwankungen nur vereinzelt zu beobachten (siehe Tabelle 6).

Tabelle 6

Arteriographie

Tag nach Tumorimplantation	3	5	8	11	15	17	19	21	23	24	25
Tierzahl	4	4	4	4	2	2	3	2	2	2	2
Symptom- häufigkeit	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0

Tabelle 7

Venographie

Tag nach Tumorimplantation	3	5	8	11	15	17	19	21	23	24	25
Tierzahl	4	4	4	4	2	2	1	2	2	2	2
Symptom- häufigkeit	0	3	3	3	1	1	0	0	0	0	0

5. Prä-tumorale Arterien-schlängelung

Post-tumorale Venen-schlängelung

Schlängelung und spiraliger Verlauf von Gefäßen können Ausdruck einerseits einer atrophischen Organverkleinerung, andererseits Symptom eines Gefäßwachstums, bei dem Vergrößerung des Querschnitts stets mit Längenwachstum verbunden ist, sein. Die prä- und post-tumorale Gefäß-schlängelung erfolgt durch Gefäßwachstum infolge erhöhten Blut-durchflusses; dieser ist bedingt durch zunehmenden Blutbedarf des rasch wachsenden Tumors sowie die Entstehung intratumoraler

arterio-venöser Shuntverbindungen. Prä-tumorale arterielle und posttumorale venöse Gefäßschlängelungen finden sich vom 5. bis 8. Tag vereinzelt bei intramuskulärer Tumorimplantation. Dieses Symptom tritt früher an Venen, etwas später dann auch an Arterien auf. In späteren Stadien, vom 15. bis 25. Tag finden sich prä- und posttumorale Gefäßschlängelungen mit großer Regelmäßigkeit und deutlicher Ausprägung (siehe Tabelle 8 und 9).

Tabelle 8

Arteriographie

Tag nach Tumorimplantation	3	5	8	11	15	17	19	21	23	24	25
Tierzahl	4	4	4	4	2	2	3	2	2	2	2
Symptom- häufigkeit	0	0	2	0	2	2	2	2	2	1	1

Tabelle 9

Venographie

Tag nach Tumorimplantation	3	5	8	11	15	17	19	21	23	24	25
Tierzahl	4	4	4	4	2	2	1	2	2	2	2
Symptom- häufigkeit	0	1	1	2	2	2	0	2	2	2	1

6. Gefäßstreckung

Gestreckte prä-tumorale Gefäße konnten nur vereinzelt nachgewiesen werden. Dieses Symptom trat bei Venen noch seltener, etwas häufiger bei Arterien auf, ohne daß jedoch eine eindeutige zeitliche Häufung zu erkennen ist (siehe Tabelle 10 und 11).

Tabelle 10

Arteriographie

Tag nach Tumorimplantation	3	5	8	11	15	17	19	21	23	24	25
Tierzahl	4	4	4	4	2	2	3	2	2	2	2
Symptom- häufigkeit	0	0	1	2	0	0	1	1	1	0	0

Tabelle 11

Venographie

Tag nach Tumorimplantation	3	5	8	11	15	17	19	21	23	24	25
Tierzahl	4	4	4	4	2	2	1	2	2	2	2
Symptom- häufigkeit	0	0	2	1	0	0	0	0	0	1	0

7. Gefäßvermehrung

Vermehrte intratumorale Vaskularisation

Intratumorale Gefäßschlängelungen

Zu allen Zeitpunkten ist die prä-, intra- und postumorale Gefäßvermehrung ein Hauptsymptom (siehe Abb. 1, 2, 3, 4, 5, 7 und 8). Dieses Merkmal ist bereits am 3. Tag nach Tumorimplantation erkennbar. Die venöse Gefäßvermehrung ist qualitativ in den frühen Stadien bis etwa zum 11. Tag wesentlich stärker ausgeprägt und eindrucksvoller als die arterielle (siehe Tabelle 11 und 12).

Tabelle 12

Arteriographie

Tag nach Tumorimplantation	3	5	8	11	15	17	19	21	23	24	25
Tierzahl	4	4	4	4	2	2	3	2	2	2	2
Symptomhäufigkeit	3	2	3	4	2	2	3	2	2	2	2

Tabelle 13

Venographie

Tag nach Tumorimplantation	3	5	8	11	15	17	19	21	23	24	25
Tierzahl	4	4	4	4	2	2	1	2	2	2	2
Symptomhäufigkeit	3	4	4	4	2	2	1	2	2	2	2

Die Vermehrung arterieller Gefäße im intramuskulären Tumor ist bis zum 5. Tag nach Implantation zunächst nur bei Vergleich mit den Gefäßen der intakten Oberschenkelmuskulatur erkennbar (siehe Abb. 1). Die Venographien zeigen im Gegensatz dazu in dieser Zeit schon eine auffällig stark vermehrte Füllung erweiterter Venen (siehe Abb. 3). In den folgenden Entwicklungsstadien des Tumors, etwa bis zum 11. und 15. Tag tritt mehr und mehr eine zarte arterielle Tumolvaskularisation auf, die den gesamten intramuskulären Tumor diffus durchsetzt. Die venösen Tumorgefäße sind ungleich stärker aufzufüllen; sie heben sich durch ihren wirren, bizarren Verlauf und ihre Dichte von den Venen der Umgebung ab (siehe Abb. 5).

Dieser diffuse Versorgungstyp wird vom 12. Tag an nach und nach, gleichzeitig mit dem Auftreten zentraler Nekrosen, in einen mehr peripheren Versorgungstyp umgeformt (siehe Abb. 5 und 8). Im Unterschied zu den ringförmig angeordneten Zonen von gefäßfreien Nekrosezentren, Zonen der Kontrastmittelaustritte und peripheren Gefäßzonen bei subkutanen Tumoren sind derart differente Zonen bei intramuskulären Tumoren nicht so regelmäßig zu erkennen.

Die Tumorgefäße finden sich öfters in umschriebenen Arealen vermehrt, wobei jedoch in späteren Tumorstadien die Tumorgefäße in den Tumorrandpartien eindeutig überwiegen und besonders die varikös erweiterten abführenden Venen außen um den Tumor gelagert sind. Infolge der zahlreichen intratumoralen arterio-venösen Shunts (siehe dort) steht auch im Arteriogramm im fortgeschrittenen Tumorstadium das Füllungsbild der Venen im Vordergrund (siehe Abb. 5 und 6 und Tabelle 14 und 15).

Tabelle 14

Arteriographie

Tag nach Tumorimplantation	3	5	8	11	15	17	19	21	23	24	25
Tierzahl	4	4	4	4	2	2	3	2	2	2	2
	a) intratumorale diffuse Gefäßvermehrung										
	3	2	4	2	1	0	0	0	0	0	0
Symptom- häufigkeit	b) intratumorale Gefäßvermehrung in umschriebenen Arealen										
	0	1	1	0	0	1	0	1	0	2	0
	c) intratumorale Gefäßvermehrung in Tumorrandpartien										
	0	0	0	0	2	1	3	1	2	1	1

Tabelle 15

Venographie

Tag nach Tumorimplantation	3	5	8	11	15	17	19	21	23	24	25
Tierzahl	4	4	4	4	2	2	1	2	2	2	2
	a) intratumorale diffuse Gefäßvermehrung										
	3	3	3	4	1	0	0	0	1	0	0
Symptom- häufigkeit	b) intratumorale Gefäßvermehrung in umschriebenen Arealen										
	0	0	0	2	0	1	1	0	1	0	0
	c) intratumorale Gefäßvermehrung in Tumorrandpartien										
	0	0	1	0	2	2	1	2	0	2	2

Schlängelungen intratumoraler Arterien und Venen sind vom 5. bis 17. Tag abzugrenzen (siehe Tabelle 16 und 17). Ihr Nachweis und ihre exakte Lokalisation ist, auch bei Darstellung in zwei Ebenen, besonders in späteren Stadien infolge Überlagerung erschwert. Solche Gefäßveränderungen, die im Lupenbereich liegen, sind nur mit Hilfe der Mikroangiographie zu erfassen.

Tabelle 16

Arteriographie

Tag nach Tumorimplantation	3	5	8	11	15	17	19	21	23	24	25
Tierzahl	4	4	4	4	2	2	3	2	2	2	2
Symptom- häufigkeit	0	0	3	2	2	2	2	0	2	0	0

Tabelle 17

Venographie

Tag nach Tumorimplantation	3	5	8	11	15	17	19	21	23	24	25
Tierzahl	4	4	4	4	2	2	1	2	2	2	2
Symptom- häufigkeit	1	2	2	3	2	1	1	2	1	2	2

8. Arteriovenöse Shunts

Vorzeitige Venenfüllung

Kaliberstarke Venen

Im makroangiographischen Größenbereich sind im postmortalen Angiogramm intratumorale arteriovenöse Kurzschlußverbindungen nicht zu lokalisieren. Das aus der klinischen Serienangiographie bekannte indirekte Zeichen arteriovenöser Shunts, die vorzeitige Venenkontrastierung, ist im postmortalen Angiogramm nicht als zeitliches Füllungsereignis zu erfassen, da hier nur eine statische und passive Gefäßfüllung vorliegt. Die veränderte Hämodynamik durch arteriovenöse Shunts kann daher bei postmortaler Angiographie nur an dem Auftreten gefüllter intra- und posttumorale Venen im Arteriogramm erkannt werden. Das Symptom "Kaliberstarke Vene" im Arteriogramm ist hiermit eng verbunden, so daß eine gemeinsame Besprechung erfolgen kann.

Bei intramuskulärer Tumorimplantation ergeben sich ab 8. Tag Zeichen arteriovenöser Shunts, bereits zu einem Zeitpunkt, an dem vaskuläre Seen und intratumorale Kontrastmittelaustritte noch nicht zu erkennen sind (siehe Abb. 2 und Tabelle 18).

Tabelle 18

Arteriographie

Tag nach Tumorimplantation	3	5	8	11	15	17	19	21	23	24	25
Tierzahl	4	4	4	4	2	2	3	2	2	2	2
a) vorzeitige Venenfüllung											
	0	0	3	3	2	2	3	2	2	2	2
b) kaliberstarke Vene											
	0	0	1	2	2	0	0	0	0	1	0

Die kaliberstarken Venen kommen direkt aus dem Bereich vermehrter arterieller Vaskularisation. Die größeren Arterienstämme im Tumorgebiet zeigen daneben schwach kontrastierte Begleitvenen, die auf der intakten Seite nicht gefüllt sind. In früheren Stadien kommen die gefüllten Venen ohne erkennbaren Ursprung zentral aus dem Tumor. In späteren und fortgeschrittenen Tumorstadien treten im Arteriogramm sehr starke, varikös geschlängelte Venen, die den Tumor ringsherum umspinnen, auf. Im Gefäßbild des Tumors überwiegt jetzt, trotz Kontrastmittelinjektion vom arteriellen Schenkel her, die Venenfüllung (siehe Abb. 5 und 6).

Zeichen arteriovenöser Shuntverbindungen im Tumor sind somit am 8. und 11. Tag bei 3 von 4 Tieren, vom 15. Tag an bei allen Tieren nachzuweisen.

9. Atypische Gefäßendigungen

Intratumorale atypische Gefäßendigungen, bei denen von DIETHELM und Mitarbeitern (3) die Symptome abrupte Endigung, büschelförmige Endigung und Gefäßknäuel unterschieden werden, konnten zwar bei mehreren Tieren festgestellt werden; derartige Gefäßbefunde liegen bei makroangiographischer Darstellung trotz Lupenbetrachtung besonders wegen zahlreicher Gefäßüberlagerungen an der Grenze des noch sicher erfaßbaren Größenbereiches. Die genannten Symptome waren vorwiegend zwischen dem 5. und 15. Tag nach Tumorumplantation zu erkennen. (Siehe Tabelle 19 und 20). In späteren Stadien waren sie infolge ausgedehnter intratumoraler Kontrastmittelextrasate nicht mehr abgrenzbar.

Tabelle 19

Arteriographie

Tag nach Tumorimplantation	3	5	8	11	15	17	19	21	23	24	25
Tierzahl	4	4	4	4	2	2	3	2	2	2	2
	a) abrupte Gefäßendigungen										
	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0
Symptom-häufigkeit	b) büschelförmige Gefäßendigungen										
	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0
	c) knäuel förmige Gefäßendigungen										
	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0

Tabelle 20

Venographie

Tag nach Tumorimplantation	3	5	8	11	15	17	19	21	23	24	25
Tierzahl	4	4	4	4	2	2	1	2	2	2	2
	a) abrupte Gefäßendigungen										
	0	1	2	0	1	0	0	0	0	0	0
Symptom-häufigkeit	b) büschelförmige Gefäßendigungen										
	0	2	3	0	0	1	1	0	0	1	0
	c) knäuel förmige Gefäßendigungen										
	0	0	2	1	0	1	0	0	1	1	1

10. Vaskuläre Seen

Kontrastmittelaustritte

Vaskuläre Seenbildung und intratumorale umschriebene Kontrastmittelaustritte sind in der intravitalen Diagnostik Zeichen typischer intratumoraler Gefäßveränderungen und Hinweise auf Tumornekrosen. Im postmortalen Angiogramm können im Einzelfall, trotz konstanten Füllungsbedingungen ohne Überdruck, Artefakte mit Gefäßrupturen nicht sicher ausgeschlossen werden.

Das nach intramuskulärer Implantation sehr rasch wachsende Myelosarkom T 58 zeigt entsprechend dem makroskopischen Auftreten von Tumornekrosen auch im Angiogramm sehr regelmäßig intratumorale Kontrastmittelaustritte (siehe Tabelle 21 und 22). Sie treten vereinzelt am 8. und 11. Tag auf (siehe Abb. 7), regelmäßig vom 15. Tag an (siehe Abb. 5). Intratumorale Kontrastmittelaustritte kommen häufiger im Arteriogramm als im Venogramm zur Darstellung. Der Unterschied beruht wahrscheinlich in der antegraden Füllungsrichtung beim Arteriogramm, die mit der Richtung des Blutstromes erfolgt, im Gegensatz zur retrograden, nur postmortal möglichen Venenfüllung.

Tabelle 21

Arteriographie

Tag nach Tumorimplantation	3	5	8	11	15	17	19	21	23	24	25
Tierzahl	4	4	4	4	2	2	3	2	2	2	2
Symptom- häufigkeit	0	0	1	0	2	2	1	2	2	2	2

Tabelle 22

Venographie

Tag nach Tumorimplantation	3	5	8	11	15	17	19	21	23	24	25
Tierzahl	4	4	4	4	2	2	1	2	2	2	2
Symptom- häufigkeit	0	0	1	2	2	2	1	2	0	1	1

Abbildungen

Abbildungen 1, 2, 4, 5, 6, 7, 8 in Rückenlage aufgenommen



Abb.1 Arteriogramm, 5. Tag nach intramuskulärer Tumorimplantation im rechten Oberschenkel. Gefäßvermehrung und spiraliger Verlauf kleiner Arterien im Tumorbereich.

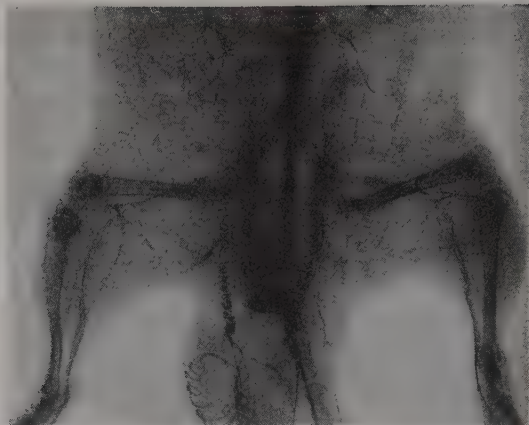


Abb. 2 Arteriogramm, 8. Tag nach intramuskulärer Tumorimplantation. Gegenüber links Gefäßvermehrung rechts im Tumor. Auffüllung einer afferenten Vene.

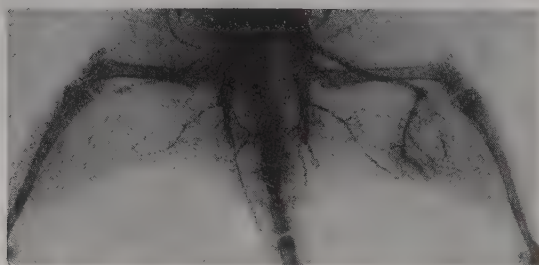


Abb. 3 Venogramm, 3. Tag nach Tumorimplantation. Bauchlage. Deutlich vermehrte Venenfüllung, erweiterte, teils dislozierte Venen im Tumor des rechten Oberschenkels.

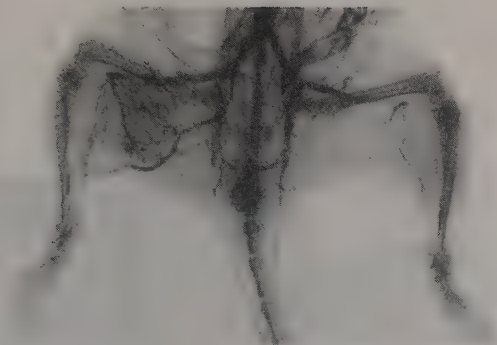


Abb. 4 Venogramm, 5. Tag nach Tumorimplantation. Stark vermehrte Tumorvenen, rechts im Vergleich zur Gegenseite Erweiterung und Dislokation der Venen im Tumorbereich. Diffuser Versorgungstyp.

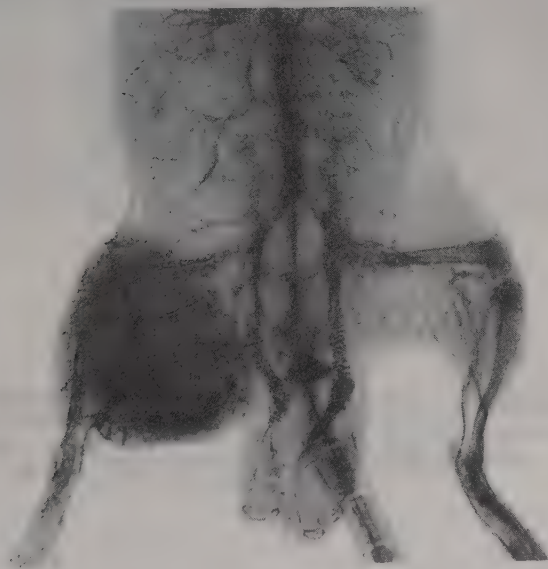


Abb. 5 Arteriogramm, 15. Tag nach Tumorimplantation. Gefäßvermehrung, wirres Gefäßbild im Tumor, Kontrastmittelextravasate, beginnender peripherer Gefäßtyp. Auffüllung zahlreicher Tumorvenen über arteriovenöse Shunts.

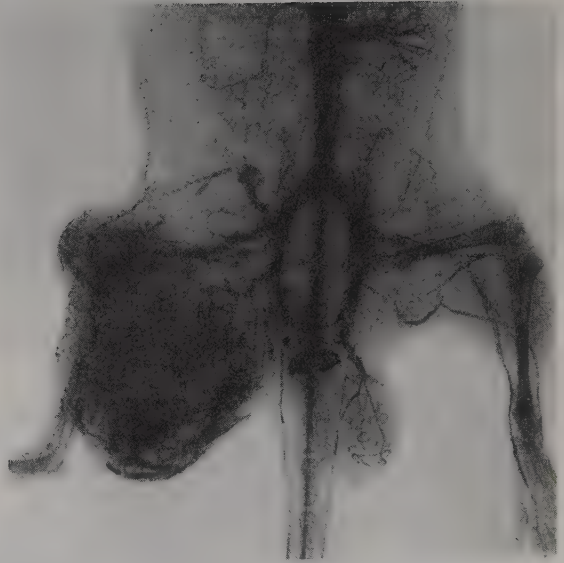


Abb. 6 Arteriogramm, 21. Tag nach Tumorimplantation.
Peripherer Gefäßtyp. Trotz Füllung vom arteriellen
Schenkel dominiert die Darstellung der varikös
erweiterten Venen, die den Tumor peripher umgeben.

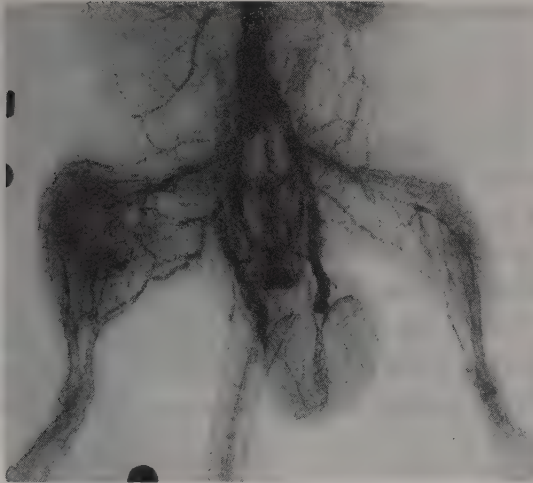


Abb. 7 Venogramm, 11. Tag nach Tumorimplantation.
Diffuse Venenvermehrung im Tumor, Abbrüche
und Dislokation größerer Venenstämme.
Kontrastmittelaustritte.

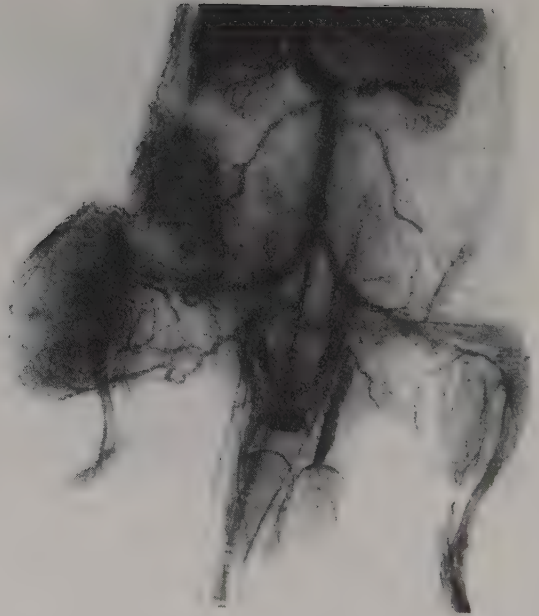


Abb. 8 Venogramm, 23. Tag nach Tumorimplantation. Gefäßarmes Tumorzentrum, peripher starke Venenvermehrung mit erweiterten und geschlängelten Gefäßen. Metastase in der rechten Leiste.

B. Mikroangiographie

Die histologische und mikroangiographische Untersuchung des intramuskulär implantierten Myelosarkoms T 58 ergab zu den verschiedenen Zeitpunkten nach Tumorimplantation folgende Ergebnisse:

3. Tag

Im quergestreiften Skelettmuskel des Oberschenkels finden sich Zellnester des teils solide, teils trabekulär wachsenden Tumors. Am Rand der Tumorzellnester zeigt sich eine Infiltration des Muskels unter Bevorzugung der bindegewebigen Septen. Die Muskelfasern werden an den Randgebieten auseinandergedrängt und isoliert. Herdförmig zeigen sich weite Gefäßlumina mit dünner Wandung, die nur aus einer Endothelschicht besteht (sog. Sinusoide). Ganz vereinzelt finden sich bereits fleckförmige Tumorzellnekrosen.

Im Mikroangiogramm zeigt sich eine regelmäßige Kapillarfüllung der Skelettmuskulatur, die sich parallel zum Verlauf der Muskelfasern anordnet. Die Kapillaren werden über angedeutet gewunden verlaufende Arterienstämme und Arteriolen aufgefüllt. Dieses normale Gefäßbild der Muskulatur geht abrupt in ein bizarres Geflecht dichter, großkalibriger Tumorgefäße über. Die knäuelartig angeordneten, wirren Tumorgefäße stehen in einem eindrucksvollen Gegensatz zur regelmäßigen Angioarchitektur der Muskelgefäße. Die einzelnen Tumorgefäße zeigen unterschiedlich weite Lumina mit Kalibersprüngen und spiraligem Verlauf.

6. Tag

Die Infiltration der Muskulatur durch den herdförmig wachsenden Tumor schreitet fort. Am Tumorrand zeigt sich an mehreren

Stellen eine entzündliche Reaktion mit leukozytärer Infiltration. Fleckförmig finden sich Tumornekrosen. Der Gefäßreichtum des Tumors ist unterschiedlich; die nur aus einer dünnen Endothelschicht bestehenden Gefäße sind prall gefüllt.

Die Mikroangiographie zeigt wie am 3. Tag eine wirre, dichte Tumolvaskularisation mit gegenüber den Muskelgefäßen deutlich erweiterten Gefäßlumina.

10. Tag

Gegenüber dem 6. Tag findet sich eine Zunahme der fleckförmigen Tumornekrosen.

Im Mikroangiogramm zeigt sich, daß nur die der noch intakten Muskulatur unmittelbar benachbarten Tumorgebiete das beschriebene wirre Tumorgefäßnetz erkennen lassen. In den zentral gelegenen Tumorabschnitten dagegen sind keine Gefäße aufgefüllt (siehe Abb. 9 a und b).

14. Tag

Wie an den Vortagen zeigt sich ein infiltrierendes und die Muskulatur destruierendes Tumorwachstum. Einzelne Muskelfasern sind völlig von Tumor umgeben und werden von der übrigen Muskulatur einzeln oder in kleinen Muskelbündeln abgedrängt. In den Tumorrandgebieten finden sich nekrotische Muskelfasern und deren Reste. Zentral sieht man eine ausgedehnte Tumornekrose (siehe Abb. 11 a und b).

Im Mikroangiogramm zeigt sich insofern eine Änderung des Versorgungstyps, als die gefäßfreien Tumornekrosen konfluiert sind. Nur noch am Tumorrand kommt das beschriebene Tumorgefäßnetz zur Darstellung. Hierbei fällt auf, daß die Tumorgefäße alle eine etwa gleiche Länge aufweisen, nach zentral hin abrupt abbrechen und sich

vereinzelt kleine Kontrastmittelaustritte erkennen lassen (siehe Abb. 10 a und b).

18. Tag

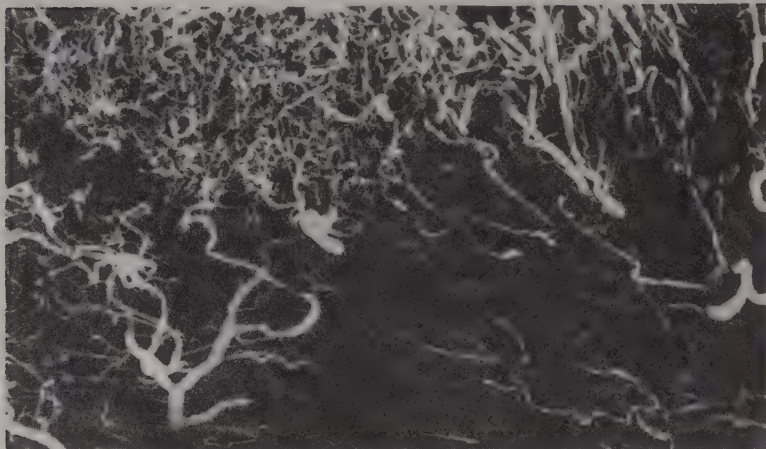
Im Vordergrund steht jetzt eine sehr ausgedehnte zentrale Nekrose. Nur an der äußersten Peripherie am Übergang zur angrenzenden Muskulatur ist Tumorgewebe zu erkennen.

Im Mikroangiogramm zeigt sich eine ausgesprochene peripher angeordnete Tumorgefäßversorgung. Die ungleich weiten, teils plump ektatischen, teils perlschnurartig eingeschnürten, bizarren Tumorgefäße brechen nach zentral hin ab und gehen in fleckige Kontrastmittelaustritte über.

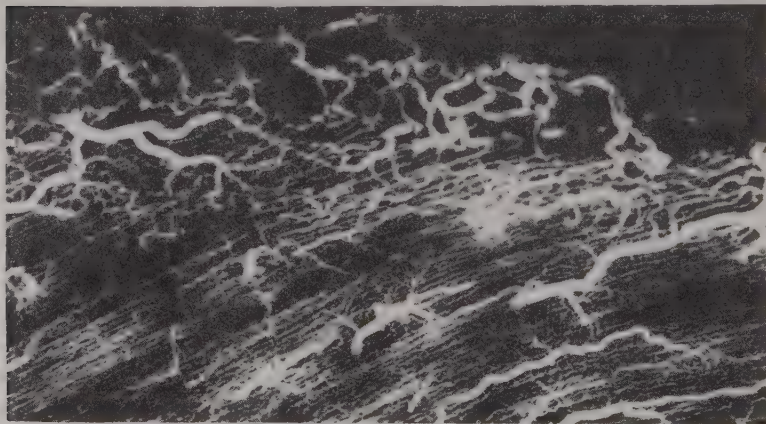
Abbildungen

Abb. 9 a und b

Mikroangiogramm, 10. Tag nach intramuskulärer Tumorimplantation, 40-fache Vergrößerung.

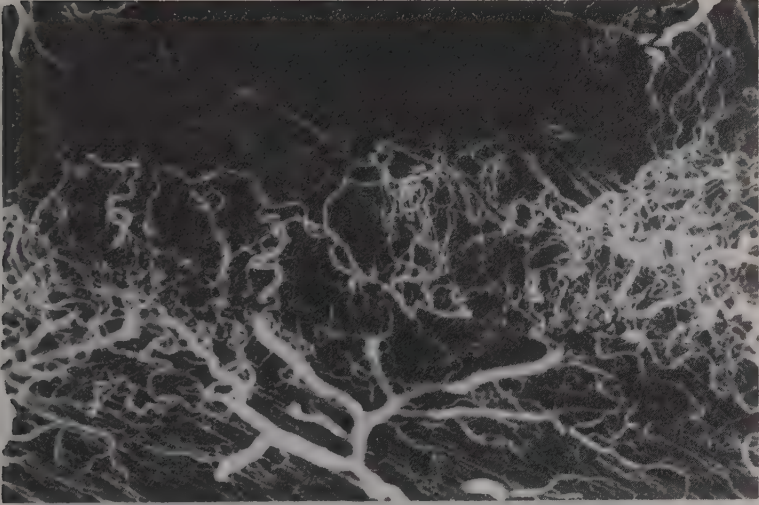


- a) aus regelmäßiger Gefäßversorgung der Skelettmuskulatur füllt sich über erweiterte Arterienstämmchen ein wirres, dichtes Gefäßnetz des Tumors.

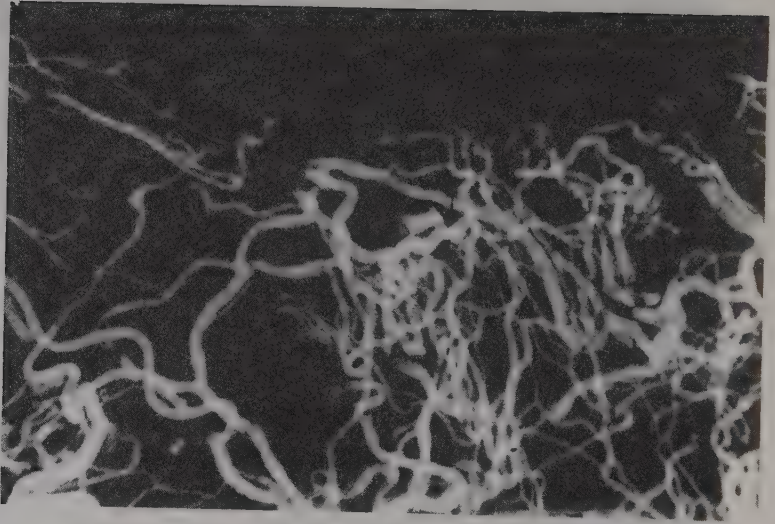


- b) deutlicher Gegensatz zwischen den geordneten, am Verlauf der Muskelfasern ausgerichteten Arterien und Kapillaren des Muskels und den erweiterten, geschlängelten Tumorgefäßen.

Abb. 10 a und b Mikroangiogramm, 14. Tag nach intra-
muskulärer Tumorimplantation.



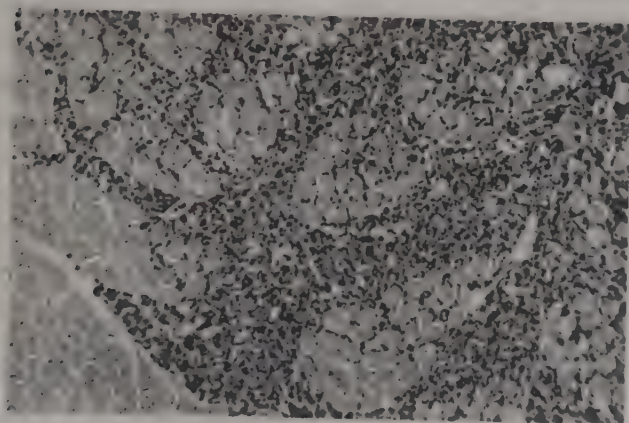
- a) 40-fache Vergrößerung. Großer zuführender Arterienast
füllt ein dichtes, wirres Gefäßnetz der Tumorschale auf.
Zentrale Nekrose gefäßfrei.



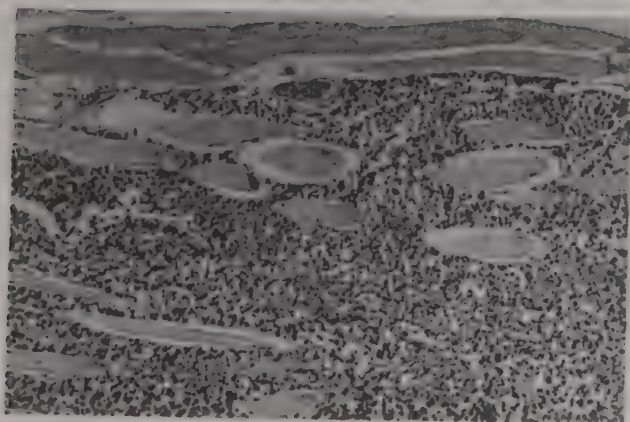
b) Ausschnittsvergrößerung (100-fach)

Abb. 11 a und b

Intramuskulär implantiertes Myelosarkom T 58,
14 Tage nach Tumorimplantation.
Hämatoxylin-Eosin, 100-fache Vergrößerung.



a) Querschnitt



b) Längsschnitt. Infiltrierendes und destruierendes Wachstum
des Tumors in der Muskulatur mit Abdrängung kleiner
Muskelbündel und einzelner Muskelfasern.

IV. Diskussion

Wie in den von DOETSCH (4) vorgelegten Untersuchungen über das subkutan implantierte Myelosarkom T 58 zeigt sich auch bei intramuskulärer Implantation, daß die bekannten angiographischen Tumorsymptome nicht immer alle vorliegen, sondern in den verschiedenen Entwicklungsphasen des Tumors in unterschiedlicher Häufigkeit und Ausprägung nachzuweisen sind. Wie bei DOETSCH (4) konnten unterschieden werden:

1. Symptome, die während der gesamten Beobachtungszeit auftraten,
2. Symptome, die in frühen Tumorstadien auftraten,
3. Symptome, die in fortgeschrittenen Tumorstadien auftraten,
4. Symptome, die nur vereinzelt und unregelmäßig auftraten,

Symptome während des gesamten Beobachtungszeitraumes sind im Arteriogramm Vermehrung, Dilatation und Dislokation prätumoraler Arterien, im Venogramm entsprechende Veränderungen der posttumoralen Venen. In der arteriellen Gefäßdarstellung findet man eine Vermehrung prätumoraler Arterien an den ersten drei Versuchstagen bei der Mehrzahl der Tiere, ab 11. Tag bei allen Tieren. Eine Dilatation prätumoraler Arterien zeigt sich bei etwa der Hälfte der Tiere während der ganzen Versuchszeit. In der Venographie finden wir eine Vermehrung und Erweiterung posttumoraler Venen von Beginn an während der gesamten Beobachtungszeit bei allen Tieren. Daneben zeigen die posttumoralen Venen während der gesamten Zeit bei der Mehrzahl der Versuchstiere eine atypische Schlingelung.

Das markanteste Frühsymptom des intramuskulären Tumorzustands ist sowohl im Arteriogramm als auch in der Venographie eine diffus vermehrte intratumorale Vaskularisation. Sie tritt bei den meisten Tieren bereits zwischen dem dritten und elften Tag auf. Der diffusen Durchsetzung der Muskulatur mit Tumor entspricht ein diffuser Versorgungstyp, d. h. die Gefäße durchsetzen den gesamten Tumorbereich. Nach und nach wandelt sich mit dem Auftreten von Nekrosen der diffuse Versorgungstyp des intramuskulär implantierten Tumors in einen peripheren Typ um, bei dem nur die äußeren Tumorschnitte Gefäße aufweisen, während die konfluierende, zentrale Nekrose gefäßfrei wird.

Spätsymptom ist somit die vermehrte intratumorale Vaskularisation in Tumorrandpartien. Die Tatsache, daß die diffuse Vermehrung der Gefäße im Tumorbereich Frühsymptom ist, zeigt eine Änderung des Vaskularisationstyps beim intramuskulär implantierten Tumor etwa am 12. Tag nach Tumorentplantation. Der diffus den Skelettmuskel infiltrierende Tumor bezieht zunächst seine Gefäße, wie auch die Mikroangiographie zeigt, überall aus den reichlich vorhandenen Muskelgefäßen. In späteren Tumorstadien lassen sich daher nur noch Gefäße in der vitalen Tumorschale, d. h. den Tumorrandpartien nachweisen. Im Makro- und Mikroangiogramm folgt nach innen eine Zone von Kontrastmittelextravasaten als Ausdruck von Läsionen kleiner Gefäße und zentral eine gefäßfreie Zone der Nekrose. Derartige Kontrastmittelaustritte und vaskuläre Seen sind somit - wie aus der Tumorentwicklung zu erwarten - Spätsymptome. Sie lassen sich mit großer Regelmäßigkeit bei fast allen Tieren vom 15. Tag an erkennen, vereinzelt schon ab dem 8. Tag.

Ein Symptom, das bereits in mittleren Entwicklungsstadien des Tumors, vom 8. Tag an auftritt, sind Zeichen arteriovenöser Kurzschlußverbindungen. Dieses Symptom ist nur bei arterieller Gefäßfüllung darstellbar. Zeichen arteriovenöser, intra-tumoraler Shunts sind vorzeitige Kontrastfüllungen erweiterter Venen. Bei postmortaler, passiver Gefäßfüllung mit Kontrastmittel lassen sich Shuntverbindungen nicht durch ein zeitliches Füllungsereignis wie im intravitalen Serienangiogramm erfassen, sondern durch das Auftreten von Venenfüllungen bei ausschließlich arterieller Kontrastfüllung. Die intratumoralen arteriovenösen Kurzschlußverbindungen nehmen im Verlauf der Tumorentwicklung quantitativ derart zu, daß bei den meisten Tieren in späteren Tumorstadien trotz Füllung vom arteriellen Gefäßschenkel her, das Gefäßbild der Venen überwiegt. Die Tumoren sind von varikösen Venengeflechten umgeben.

Ein Spätsymptom, das nur im Venogramm zu erkennen ist, ist die Obstruktion von Gefäßen. Dieses Symptom ist vom 8. Tag an bei der Hälfte der Tiere zu erkennen. Dabei kann im Venogramm nicht zwischen Tumoreinbruch und Thrombose unterschieden werden. Die Venen im Tumorbereich neigen offenbar ungleich mehr zu tumorbedingten Verschlüssen als Arterien.

Auch das Symptom "Dislokation" findet sich im Venogramm bis zum 15. Tag in ansteigender Häufigkeit; danach ist eine Dislokation größerer Venenstämme regelmäßig bei allen Tieren nachzuweisen.

Gefäßstenosen, Streckung prätumoraler Gefäße, arterielle Gefäßverschlüsse und Kaliberschwankungen von Arterien konnten selten und unregelmäßig ohne erkennbare Häufung dargestellt werden.

Bemerkenswert sind die Unterschiede bei Vergleich des arteriellen und venösen Gefäßbildes des Tumors. Der unterschiedliche Einfluß des Tumorwachstums auf Arterien und Venen wird nur von einigen Autoren ausdrücklich vermerkt. Nach SCHOLZ (29) ist eine Einteilung der Tumorgefäße in Arterien und Venen nicht möglich. Er beruft sich dabei auf RIBBERT (22), der schon 1904 bei histologischen Untersuchungen unterschiedlich weite Gefäße, die oft nur aus einer einfachen Endothelschicht bestehen, feststellen konnte. Dieses trifft sicher auf die neugebildeten Tumorgefäße zu und wird durch die eigenen histologischen Untersuchungen bestätigt. Auch die Mikroangiogramme zeigen im Tumorrinnern keinen Unterschied zwischen efferenten und afferenten Gefäßen. Es werden wirre entartete kapilläre Tumorgefäße dargestellt.

Die präformierten Arterien und Venen des Implantationsortes werden zunächst vom Tumor übernommen und unterschiedlich stark vom Geschwulstwachstum alteriert. GOLDMANN (5) stellte fest, daß die Venen stärker beteiligt sind. Er beobachtete Veränderungen auch an großen Venenstämmen, ohne daß die kleinste Arterie im Geschwulstgebiet betroffen wird. Nach seinen Untersuchungen dringen Geschwulstzellen bei den Arterien nur bis zur oberflächlichen Muskularisschicht, bei Venen dagegen bis zum Subendothel vor. So sind Obstruktion und Stenosierung der Venen im Tumorbereich zu erklären. An den neugebildeten Gefäßen des Tumors kann nach Auffassung von GOLDMANN (5) im einzelnen nicht entschieden werden, ob es sich um Arterien oder Venen handelt.

Bei unseren Untersuchungen ist zusätzlich festzustellen, daß bei intramuskulärer Tumorlokalisation noch deutlicher als bei subkutaner Lokalisation (DOETSCH) (4) die

Symptomatik an den Venen früher und insgesamt stärker ausgeprägt ist.

Unterschiede im Gefäßbild des subkutanen und intramuskulären Myelosarkoms bestehen in mehrfacher Hinsicht. Sie beruhen einmal auf der Nachbarschaft des intramuskulären Tumors zu den großen Arterien- und Venenstämmen des Oberschenkels, im Gegensatz zum subkutanen Gewebe der Leistenfalte, die keine größeren Gefäße aufweist. Dislokation, bogige Verdrängung, schließlich auch Stenosierung und Obstruktion können als typische Nachbarschaftssymptome angesehen werden, die bei intramuskulären Tumoren häufiger und deutlicher darzustellen sind.

Unterschiedlich ist auch die günstigere Ausgangssituation der Vaskularisation beim intramuskulären Tumor, der seine Gefäße aus dem dichten Kapillarbett des Skelettmuskels beziehen kann. Die Subkutis ist dagegen relativ spärlich von Gefäßen versorgt. Folge hiervon ist wahrscheinlich, daß der intramuskuläre Tumor später als der subkutane zentral nekrotisiert.

Die unterschiedliche primäre Vaskularisation des Transplantationsortes führt bei subkutaner Lokalisation schon primär zu einer schalenförmigen peripheren Versorgung, während der intramuskuläre Tumor zunächst eine diffuse Durchsetzung des Tumors mit Arterien und Venen aufweist. Erst mit Zunahme und Konfluieren der Nekrose tritt auch bei intramuskulärer Tumorlokalisation ein peripherer Gefäßtyp auf mit einer zentralen gefäßfreien Nekrosezone, einer nach außen folgenden Zone von Kontrastmittelextravasaten an der Grenze zwischen nekrotischem und vitalem Tumorgewebe. Keine Unterschiede bestehen im zeitlichen und quantitativen Auftreten von Zeichen arteriovenöser Shuntverbindungen.

Der Transplantationsort ist somit, wie Makroangiographie und Mikroangiographie zeigen, ein prägender Faktor der Tumorkaskularisation.

Die Ergebnisse solcher tierexperimenteller Untersuchungen an Transplantationstumoren können nicht ohne weiteres weder auf alle Transplantationstumoren, noch auf die intravitale angiographische Tumordiagnostik übertragen werden. Es ist hierbei auch das rasche Wachstum des stark vaskularisierten Myelomarkoms T 58 zu berücksichtigen, das in 30 Tagen zum Tod von 50 % der Tumorträger führt (HABIGHORST und Mitarbeiter 1968) (6).

Auch wegen der unterschiedlichen Abbildungsbedingungen können Ergebnisse postmortaler Angiographie nicht kritiklos auf intravitale Verhältnisse übertragen werden. Die erreichbare Bildqualität ist bei postmortaler Angiographie wesentlich besser: Bewegungsunschärfen fehlen, der direkte Kontakt vom Tier zum Film verhindert geometrische Unschärfen, es können schattendichte, konzentrierte Bariumsuspensionen als Kontrastmittel verwendet werden, Filmmaterial mit hoher Auflösung kann mit optimalen Strahlenqualitäten belichtet werden. Postmortal besteht die Möglichkeit einer vollständigen retrograden Venenfüllung, die Informationen über den venösen Gefäßschenkel ergeben, die intravital bei indirekter Venenfüllung über die Arterie nie zu erhalten sind. Außerdem können bei postmortalen Untersuchungen zusätzlich Mikroangiogramme und histologische Präparate angefertigt werden.

Diesen Vorteilen der passiven, postmortalen Gefäßfüllung stehen die fehlenden funktionellen Informationen des rein

statischen Gefäßbildes gegenüber. Die intravitale Serienangiographie vermag dagegen dynamische Befunde der Tumordurchblutung zu erfassen.

Unter Berücksichtigung dieser Einschränkung erscheint jedoch aus den vorliegenden Untersuchungen der Schluß erlaubt, daß nicht nur Tumorart und Entwicklungsstadium, sondern auch der Ort des Tumorwachstums sein Gefäßbild prägen.

V. Zusammenfassung

Am intramuskulär implantierten Myelosarkom T 58 der Ratte wurde die Entwicklung der Tumolvaskularisation in verschiedenen Zeitabständen nach Tumorimplantation mit postmortalen Arteriogrammen, Venogrammen und Mikroangiogrammen mit korrespondierenden histologischen Schnitten untersucht.

Die bekannten angiographischen Tumorsymptome treten in den verschiedenen Entwicklungsstadien des Tumors in unterschiedlicher Häufigkeit und Ausprägung auf. Hauptsymptome während der gesamten Beobachtung sind die Vermehrung, Dilatation und Dislokation der Arterien und Venen. Im Frühstadium zeigt sich auch im Mikroangiogramm eine diffuse Durchsetzung des Tumors mit Gefäßen. Mit dem Auftreten von Nekrosen, etwa ab dem 12. Tag, tritt ein peripherer Vaskularisationstyp auf, bei dem das Tumorzentrum gefäßfrei ist. Schon im mittleren Entwicklungsstadium finden sich Zeichen arteriovenöser Shunts. Spätsymptome sind Kontrastmittelaustritte im Tumor.

Diese angiographischen Symptome sind an den Venen insgesamt stärker und etwas früher als an den Arterien nachzuweisen. Der Vergleich mit dem unter gleichen Versuchsbedingungen subkutan implantierten Myelosarkom T 58 ergibt, daß nicht nur das Entwicklungsstadium, sondern auch der Ort des Tumorwachstums dessen Gefäßbild prägen.

VI. Literatur

1. ALGIRE, G. H., H. W. CHALKLEY:
Vascular Reactions of Normal and Malignant Tissues
in Vivo. I. Vascular Reactions of Mice to Wounds and
to Normal and Neoplastic Transplants.
J. Nat. Cancer Inst. 6 (1945), 73 - 85
2. BILLING, L., A. G. H. LINDGREN:
Die pathologisch-anatomische Unterlage der Geschwulst-
arteriographie. Eine Untersuchung der arteriellen
Gefäße des Hypernephroms und des Magenkarzinoms.
Acta radiol. (Stockh.) 25 (1944), 625 - 640
3. DIETHELM, L., W. FISCHER, L. V. HABIGHORST,
C. H. SCHWEIKERT, D. WESSINGHAGE:
Angiographische und szintigraphische Untersuchung
an einigen seltenen Knochentumoren.
Radiologe 9 (1969), 311 - 317
4. DOETSCH, N.:
Angiographische Untersuchungen zur Vaskularisation
des Myelosarkoms T 58 der Ratte bei subkutaner Im-
plantation.
Inaug.-Diss. Mainz 1974 in Vorbereitung
5. GOLDMANN:
Die Beziehungen des Gefäßsystems zu den malignen
Neubildungen.
Z. Krebsforsch. 5 (1907), 39 - 48

6. HABIGHORST, L. V., L. DIETHELM, A. C. AMOROSO:
Tierexperimentelle Untersuchungen zur präoperativen
Tumorbestrahlung.
Strahlentherapie 135 (1969), 257 - 268
7. HASEGAWA, K.:
Experimental Study of the Nutritious Blood Vessels
of Sarkoma of Rabbits.
Gann 28 (1934), 32 - 34
8. IDE, A. G., N. H. BAKER, S. L. WARREN:
Vascularization of the Brown-Pearce Rabbit
Epithelioma Transplant as Seen in the Transparent
Ear Chamber.
Amer. J. Roentgenol. 42 (1939), 891 - 899
9. KANNO, M.:
Sciagraphical Studies on the Changes in the Blood
Vessels in the Vicinity of Sarkoma transplanted into
the Internal Organs of the Rabbit.
Gann 28 (1934), 351 - 357
10. v. KEISER, D., J. BECKER:
Kombinierte Anwendung neuer radiologischer Methoden in
der Tumordiagnostik.
Langenbeck's Arch. klin. Chirurgie 311 (1965), 292 - 309
11. v. KEISER, D., W. WENZ, D. BEDUHN:
Die Bedeutung der Katheterangiographie der Bauchorta
und ihrer Gefäße für die Abdominaldiagnostik.
Langenbeck's Arch. klin. Chirurgie 311 (1965), 191 - 208

12. KREYBERG, L.:
Über präcanceröse Gefäßveränderungen,
Virchows Arch. Pathol. Anat. 273 (1923), 367 - 440
13. LEWIS, W. H.:
The vascular pattern of tumors.
Bull. Johns Hopkins Hosp. 41 (1927), 156 - 162
14. LINDGREN, A. G. H.:
The Vascular Supply of Tumors with Special
Reference to the Capillary Angioarchitecture.
Acta Pathol. et Microbiol. Scand. 22 (1945), 493 - 522
15. MARGULIS, A. R., E. CARLSSON, W. A. Mc ALISTER:
Angiography of Malignant Tumors in Mice.
Acta radiol. (Stockh.) 56 (1961), 179 - 192
16. MARGULIS, A. R., Th. O. MURPHY:
Arteriography in Neoplasms of Extremities.
Amer. J. Roentgenol. 80 (1958), 330 - 339
17. MAURER, H. -J., H. ROHR, Ch. MARTENS:
Die Arteriographie in der Diagnostik von Knochen-
und Weichteiltumoren der Extremitäten.
In: K. E. LOOSE: Angiographie - Methoden, Indikationen,
Ergebnisse. Stuttgart 1966, S. 184 - 188
18. MAURER, H. -J., H. ROHR, M. STENGER:
Arteriographische Untersuchungen zur Differential-
diagnose zwischen Osteomyelitis und Sarkom.
Radiol. Austriaca, XV (1966), 127 - 132
19. MERWIN, R. M., G. H. ALGIRE:
The Role of Graft and Host Vessels in the
Vascularization of Grafts of Normal and
Neoplastic Tissue.
J. Nat. cancer Inst. 17 (1956), 23 - 33

20. OTTO, E.:
Angiographische Diagnostik von Knochengeschwülsten,
Dtsch. Med. Wschr. 79 (1954), 143 - 144
21. PAPE, R., R. SEYß:
Zur Beurteilung des Mesenchyms bei malignen
Prozessen unter Berücksichtigung arteriographischer
Befunde.
Fortschr. Röntgenstr. 75 (1951), 138 - 144
22. RIBBERT, H.:
Über das Gefäßsystem und die Heilbarkeit der
Geschwülste.
Dtsch. Med. Wschr. 22 (1904), 801 - 803
23. SATTO, M.:
Über die Veränderungen der röntgenologischen
Gefäßbilder des Sarkoms nach Röntgenbestrahlung.
Gann 28 (1934), 372 - 375
24. DOS SANTOS, R.:
Arteriographie in the Diagnosis of Osteomyelitis
and Neoplasms in Bone.
J. Bone Joint Surg. 30-B (1948), 213
25. DOS SANTOS, R.:
Arteriography in Bone Tumours.
J. Bone Joint Surg. 32-B (1950), 17 - 29
26. SCHEID, P.:
Funktionelle Besonderheiten der Mikrozirkulation
im Karzinom.
Bibl. anat. 1 (1960), 327 - 335

27. SCHOBINGER, R.:
The Arteriographic Picture of Metastatic Bone Disease.
Cancer, Philad. (1958), 1264 - 1268
28. SCHOBINGER, R., RU KAN LIN, H. C. MOSS:
Significance of the Venous Phase in Arteriographic Studies of Bone and Soft Tissue Tumors.
Cancer, Philad. (1958), 315 - 321
29. SCHOLZ, O.:
Die diagnostische Bedeutung der Arteriographie bei Extremitätentumoren.
Zbl. Chir. 78 (1953), 1054 - 1059
30. TIWISINA, Th.:
Angiographische Studien bei gutartigen Geschwülsten der Gliedmaßen.
Fortschr. Röntgenstr. 87 (1957), 199 - 205
31. TIWISINA, Th.:
Angiographische Studien bei bösartigen Geschwülsten der Gliedmaßen.
Fortschr. Röntgenstr. 87 (1957), 206 - 210
32. URBACH, F.:
Anatomy and Pathophysiology of Skin Tumor Capillaries.
National Cancer Institute Monograph 10 (1963), 539 - 552
33. VOGLER, E.:
Arteriographie der Extremitäten.
Radiol. Austriaca, XV (1966), 107 - 110

34. VOGLER, E., W. DEU:
Der Wert der Angiographie in der Tumordiagnostik der
Extremitäten.
Fortschr. Röntgenstr. 83 (1955), 158 - 169
35. WATERS, H. G., J. A. GREEN:
The vascular system of two transplantable mouse
granulosa-cell tumors.
Cancer Res. 19 (1959), 326 - 329
36. WILLIAMS, R. G.:
The Vascularity of Normal and Neoplastic Grafts in Vivo.
Cancer Res. 11 (1951), 139 - 144
37. WITTE, S., D. M. GOLDENBERG:
Vitalmikroskopische Beobachtungen über die frühen
Gefäßreaktionen eines menschlichen Transplantattumors.
Z. ges. exp. Med. 139 (1965), 633 - 643
38. WITTE, S., D. M. GOLDENBERG:
Über das vitalmikroskopisch faßbare Wachstumsverhalten
eines Humantumors in der Hamsterbackentasche.
Z. Krebsforsch. 68 (1966), 255 - 260

Herrn Professor Dr. Habighorst danke ich vielmals für die Überlassung des Themas und die jederzeit freundliche Unterstützung und Hilfsbereitschaft bei den Untersuchungen und der Ausführung dieser Arbeit.

Den Herren Professoren Dr. Stelzig und Dr. Kößling möchte ich für die Unterstützung bei der Herstellung der Mikroangiogramme und der histologischen Präparate danken.

Lebenslauf

Am 11. 7. 1948 wurde ich als Sohn des Dipl. -Ing. Hubert Klaas und seiner Ehefrau Elisabeth geb. Weiland in Vallendar geboren. Nach dem Besuch der Volksschule von 1955 bis 1959 in Mainz war ich zuerst Schüler des Gutenberg Gymnasiums in Mainz, dann nach Versetzung meines Vaters des Staatlichen Eichendorff-Gymnasiums in Koblenz. Dort habe ich im Juni 1967 die Reifeprüfung abgelegt. Mein Medizinstudium habe ich im Wintersemester 1967/68 an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz begonnen. Hier habe ich am 25. 9. 1968 die Naturwissenschaftliche Vorprüfung und am 18. 3. 1970 die Ärztliche Vorprüfung bestanden. Die Ärztliche Prüfung habe ich am 22. 6. 1973 an der Universität in Mainz bestanden. Am 6. Juli 1973 habe ich die Chemotechnikerin Gabriele Hahn geheiratet. Zur Zeit bin ich als Medizinalassistent in den Städtischen Krankenanstalten Kemperhof Koblenz tätig.

